



TITLE:

Alloxan糖尿病家兔の皮膚抵抗力減弱に関する実験的研究

AUTHOR(S):

板谷, 博之

CITATION:

板谷, 博之. Alloxan糖尿病家兔の皮膚抵抗力減弱に関する実験的研究.
日本外科宝函 1954, 23(2): 164-176

ISSUE DATE:

1954-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206074>

RIGHT:

Alloxan 糖尿病家兎の皮膚抵抗力減弱に関する 実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (青柳安誠教授 指導)

大学院学生 板谷博之

(原稿受付 昭和29年1月10日)

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PRODUCTION OF THE OPSONINE IN THE SKIN OF THE ALLOXAN RABBIT

by

HIROYUKI ITAYA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical school

(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

SUMMARY

Much discussion has been given to the problem that, at the time of diabetes mellitus, pyogenic diseases such as furuncles, carbuncles, etc. tend to begin in the skin, and it lingers to recover, namely the problem of inviting a decreased resistance to pyogenic bacteria.

Hardly anything, however, has been clarified with respect to its cause.

Since diabetes mellitus presents the disfunction of carbohydrate metabolism as its main symptoms, the hyperglycemia has been always the center of this problem.

But even with the hyperglycemia itself, some say it is harmful while others insist harmless, and no consistent opinion has been built up. In the recent years, it appears that the hyperglycemia has been considered less harmful.

Our experiments have been carried out on the production of the opsonine in the skin of the alloxan rabbits, the results of which were as follows:

1. When a hyperglycemia with its blood sugar value over 300mg/dl continued for more than 12 weeks, the opsonine value in the skin decreased below its normal value.

2. Even when the blood sugar value was over 300 mg/dl, if it continued only for a shorter time, and when it was below 300 mg/dl, no change was observed in the production of the opsonine even after continuing for 30 weeks.

3. If insulin was injected to such rabbits whose opsonine values in the skin decreased, the opsonine values recovered one week after the blood sugar value became below 300 mg/dl, and after another week it returned to the normal value.

4. Even if glucose alone was injected to normal rabbits and their blood sugar values kept over 300 mg/dl, no change could be observed in the opsonine values in the skin.

5. From the above stated, it can be concluded that a decreased resistance to

the pyogenic infection of the skin brought out at the time of diabetes mellitus is not influenced by the blood sugar value alone.

I. 緒 言

糖尿病のさい、皮膚に癰、癰などの化膿性疾患が発生し易く、又その治癒がながびくこと、即ち、化膿菌に対する抵抗力減弱招来の問題に就ては古くからいろいろと論議されているが、その原因に関しては殆んど解明されていないといつてよい。即ち、血液及び組織の糖過剰、新陳代謝の異常産物、動脈硬化による循環障碍、細胞の防禦機能の低下、更には未知の有毒物質による等の部分的な説明がなされているに過ぎない。糖尿病が内分泌障碍による新陳代謝疾患である以上、これら諸説は何れも一応の意義を有するものとしても、恐らくその原因は単一のものではなく、互いに関聯性を持つものである。併し乍ら、糖尿病が糖質代謝障碍を主症状とする疾患である關係上、過血糖は常にこの問題の中心をなして来た。即ち過血糖と抵抗力減弱に關しては、從來より種々の面から検討されていて、即ち、糖過剰の血液及び血清が菌の發育を良好にし、その毒性を増強する (Bujwid, Grossmann, Hildebrandt)、或は糖過剰の体液は殺菌力の低下を來し、菌の發育を良好にする (Fetzer, Kestermann u. Knolle, Löwensstein, 竹村, 宮原)、或は過剰糖が其儘組織毒として組織細胞を侵害する (Naunyn)、或は体液の糖過剰が組織の脱水を招來して、直接細胞を侵害する (Morris, 平山)、或は血糖過多の爲、免疫体形成が抑制され、又細胞の喰機能は減退する (Wolfsohn, Horster, 比企, 河野) 等、その有害性を説いた者が多いが、その結果は果して単なる過血糖そのものの影響であるか否かと問題とされるところであり、近年にいたつては、寧ろ過血糖そのものはこれらに対して大した影響はないとする考えになりつゝある (Mosenthal, Bayne-Jones, Richardson) かのようである。

そこでわれわれは、人体糖尿病に近似するアロキサン糖尿病動物に就て、この点を検討した。即ち、糖尿病者の一般抵抗力減退の原因として、果して過血糖が意義を有するや否や、若し過血糖がその因をなすとするれば、過血糖を調整するといわれるインシュリンを授与した場合、一般抵抗力は如何に変化するかの問題等を免疫学的に追求したのである。

従つて、從來報告された糖尿病に関する動物実験は、

脾臓摘出による方法か、或は脳下垂体前葉エキスを、又は葡萄糖の連続注射による単なる過血糖状態に於ける実験であり、眞の糖尿病状態とはいへ難く、従つて、かゝる実験の糖尿病は人体糖尿病とは聊かその趣を異にするので、その成績から直ちに人体糖尿病患者の抵抗力減弱を云々するのは妥当でないのである。依つてわれわれは、動物に容易に、且つ高度の糖尿病状態を惹き起し、而も、人体糖尿病と近似した臓器の器質的变化を伴い、且つ臨牀症状も甚だ近似すると見做されているアロキサン糖尿病動物に就て検討した。

さきに教室八田捨三博士は、その詳細な実験結果に立脚して、皮内オプソン値(催喰菌作用物質値)の増加程度と抗感染力の増加程度とは平行すると述べた。そこで、糖尿病時の抵抗力減弱を特に皮膚抗感染力の減弱という観点から、皮内対黄色葡萄球菌オプソン値の消長を指標として、試験として成熟家兎を用いて追求した。

オプソン検査法

教室先人の改良した Wright 氏法によつたが、皮膚オプソン検査に當つては次の三者を必要とする。

1) 皮膚浸出液

試験の背部皮膚を剃毛し、可及的無菌的に、皮膚の一定量 (0.1g) を採取し、これに滅菌生理的食塩水 (0.85%) の一定量 (皮膚 0.1g に対して 0.5cc) 及び少量の滅菌海砂を加え、乳鉢中で研磨し、これを 30 分間遠心して得た上澄液を皮膚浸出液とした。

2) 白血球

体重 300g 内外の健康モルモットの腹腔内に無菌中性ブイオン 10cc を注入し、4~5 時間後に腹腔滲出液を採取、これにより、毎常略々同一濁濁度を有する白血球浮游液を得た。

3) 菌液

黄色葡萄球菌(寺島株)を 24 時間寒天斜面培養し、これを 0.85% 食塩水に浮遊せしめ、60°C にて 30 分加熱滅菌した後、脱脂綿の薄層を 2 回通過せしめ、遠心して上澄液を分離し、残渣菌に更に同一食塩水を加え、かくして洗滌すること 3 回にして、菌体を再び任意量の 0.85% 食塩水に浮遊せしめたもので、その 1 坵中の菌量は、3000 回転 30 分間で島瀛教授沈澱計 1 度目 (0.0007 cc) となる様に添加食塩水量を加減した。

オプソニン検査術式

先ず一定の小硝子器中に、前記皮膚浸出液と黄色葡萄球菌菌液とを予め同量宛よく混和して置き、次に、白血球採取用として準備したモルモットを背位に固定し、下腹部から注射針により手早く腹水(白血球)を採取し、次に、前記皮膚浸出液と菌液との混合液を腹水と等量に空気の間隙を置いて吸入し、之を小時計皿上に吹出し、反復良く混和した後、硝子毛細管中に吸入し、37°Cの孵卵器中に15分間放置した後、塗抹標本を作り、乾燥後メタノールで2分間固定し、ギムザ氏液で染色鏡検した。鏡検に際しては、多核白血球の輪廓正しく、良く着色し、且つ孤立せるもののみを500個計上し、100個に対する平均値を求めた。菌体は正しく白血球内に取り入れられたもののみを計算し、1白血球内に5個以上の菌を摂取したもの、及び白血球と菌との比率の基だしく異なる視野に於けるものは共に除外して計算した。而して、白血球100個中に於ける喰細胞数を「喰」、被喰菌数を「菌」とし、「喰」及び「菌」の和を以て「喰菌子」となし、対照0.85%食塩水を以てした「喰菌子」を基準とせる「喰菌子」との比をオプソニン値とした。

II. 実験第1

アロキサン注射家兎に依る実験

アロキサンは尿酸の酸化物とみられる簡単な構造をもつ化学物質であるが、正常の代謝産物として体内にあるものかどうかは疑問視されている。注射されたアロキサンは血中に運ばれて脾臓のランゲルハンス氏島のβ細胞に達するや、極めて短時間内にβ細胞を直接に障害し、而も進行性に壊死を惹起して糖尿病の発生を招来すると考えられている。

1) 実験方法

一定期間飼育して、食欲旺盛な、元気の良い成熟家兎(白色)を選び、12時間絶食後、アロキサンの至適量を5%水溶液として調製直後、その耳静脈に注入した。糖尿病発症の爲のアロキサン至適量は諸家により一定せず、Dunn, Sheehan & McLethieは100~150mg/kg, C. C. Bailey & O. T. Baileyは200mg/kg, Kendell, Meyer, Lewis & Victorは100mg/kg, Banerjeeは100mg/kg, 岡本耕造教授は200mg/kgを夫々至適量としているが、われわれは大略150~180mg/kg、時に200mg/kgの注射により、高度の且つ持続的糖尿病の作成に成功した。アロキサン注射後、血糖が定型的の三相変化を

示すことは既に報告されている通りで、即ち注射後1~2時間で最初の高血糖(200~300mg/dl)を惹き起し、数時間持続の後低血糖が現れる。これをそのまま放置すると、多くは低血糖ショックのため死亡するのであるが、葡萄糖を20%水溶液として1~2時間毎に2~4g宛、全量20~30gを静注することによりこの死を防止することが出来るとされている。次で24時間頃から強い二次的高血糖が起り、次第に持続的糖尿病へと発展する。われわれの実験では、アロキサン注射後2~5日間に、強い脂肪血症(リベミー)を起し、尿にアセトン体を排泄し死亡した症例を相当数経験した。又約2週間迄に糖尿病が自然に軽快した例もあつた。併し、2週間以上経過したものは、血糖値の高低の差こそあれ、大体に於て糖尿病は長期間持続した。アロキサン注射により100日以上糖尿病を持続させようとするれば、通常60%以上の犠牲があると岡本教授は述べている。糖尿病動物は不衛生な条件に対して、正常動物よりも非常に影響され易くなっているもので、その飼育方法には細心の注意を要するが、飼料はオカラ、甘藷、人参、青草、野菜などの一定量を毎朝一定時刻に与えた。アロキサン糖尿病動物に於ては、血糖値の日差の変動はあまりみられない故、最初の一週間は毎日測定したが、それ以後は通常毎週一回、早朝空腹時に測定した。尿糖、尿アセトン体の検査は毎日施行し、血中残余窒素測定を血糖測定と併行して行つた。血糖はSomogyi氏の微量測定法により、尿アセトン体はニトロプルシッドナトリウムによるLegal氏法、尿糖はNylander氏法、血中残余窒素はKjeldahl氏法によつて測定した。

2) 実験成績並びに考察

予備実験により、健常家兎の皮内オプソニンの正常値は大略1.0前後であることを確かめ、次でアロキサン150~200mg/kgを注射して糖尿病を発症した家兎で、日を追つて皮内オプソニン値の推移を追求し、同時に、血糖及び血中残余窒素量測定、尿糖、尿アセトン体検査を併せ実施した。

本実験に於ける観察期間は各例により異なるが、大略19週間から30週間に亘つている。長期観察をなし得た7例の内、血糖値が全経過を通じて300mg/dl以上を維持したもの3例、途中一過性ではあるが300mg/dl以下となり、再び300mg/dl以上を示したものの2例、残りの2例は全経過を通じて、血糖値は300mg/dl以下であつた。

図 1. Alloxan 150mg/kg 静注時の皮内オブソニン値、血糖値及び血中残余窒素値の推移

家 兔 No. 16 合

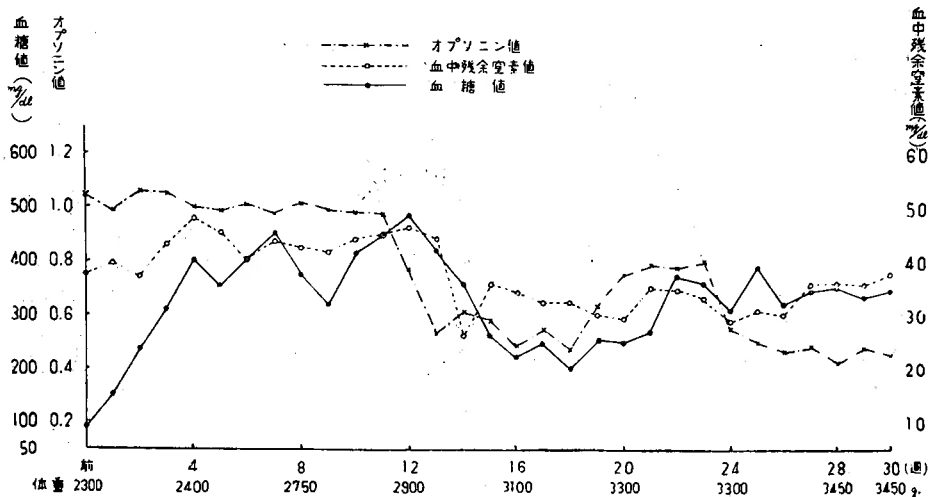
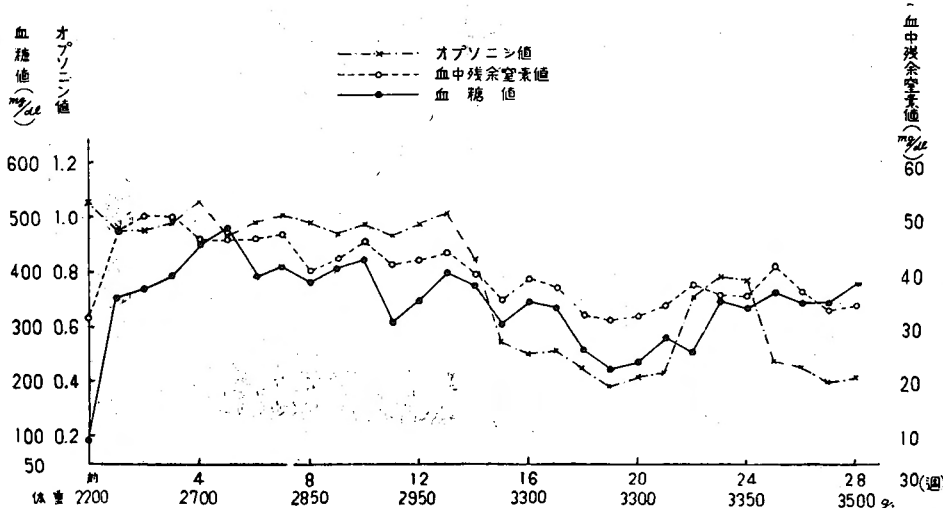


図 2. Alloxan 180mg/kg 静注時の皮内オブソニン値、血糖値及び血中残余窒素値の推移

家 兔 No. 31 早



オブソニン値の面からすれば、オブソニン値に特に意義づけられる程の変化のみられなかつた群と、低下した群とに大別することが出来る。

即ち、No. 16 (図1)、No. 31 (図2)、No. 34 (図3)、No. 36 (図4)、No. 39 (図5) の如く、糖尿病発症後血糖値が 300mg/dl 以上の高値を維持した症例では、全例に於てオブソニン値の低下がみられた。即ち、No. 16は12週間、No. 31は14週間、No. 34は12週

間、No. 36は15週間、No. 39は14週間後に於て、夫々オブソニン値は低下し始めた。

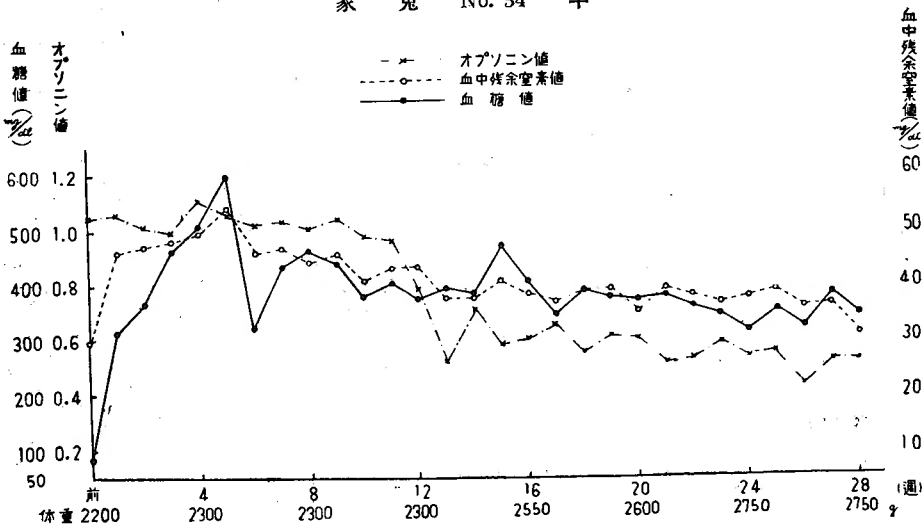
之に反し、No. 3 (図6)、No. 12 (図7) の如く、300 mg/dl 以下の血糖値に終始した例では、30週間の長期観察でも、皮内オブソニン値に大した変動はなく、低下を示す場合でも、その程度は極く僅かであり、稍々上昇した値を示した時期すらみられた。

次に、経過中一時血糖値が 300 -mg/dl 以下

になつた No. 16, No. 31 の如きは血糖値 300mg/dl 以下に降下後、何れも約 4 週間で、それ迄漸次低下しつゝあつたオブソニン値は上昇し始めたが、再び血糖値が 300 mg/dl 以上を保持するようになってから、それまで上昇する傾向にあつたオブソニン値は再度低下を示すにいたつた。而して、此場合に於ても、血糖上昇後約 2 週間後に於て、オブソニン値は次第に低下した。

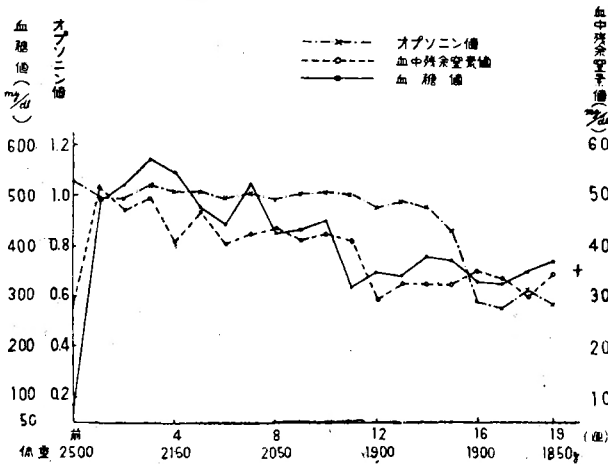
以上の成績からみると、糖尿病発症後、血糖値がい

図 3. Alloxan180mg/kg 静注時の皮内オブソニン値, 血糖値及び血中残余窒素値の推移
家 兎 No. 34 早



次に体重
に関しては
Goldner &
Gomori は
アロキサン
糖尿犬に於
て、アロキ
サン注射後
16日から18
日の間に約
15%の体重
減少をみた
と報告し、
Kendell,
Meyer, Le-
wis & Vi-
ctor はアロ

図 4. Alloxan150mg/kg静注時の皮内オブソニン値, 血
糖値及び血中残余窒素値の推移 家兎 No.36 合



キサン注射より3日以後に死亡した家兎は10
~30%の体重減少を来したと述べている。

われわれの症例に於ては、No. 36を除いて
は、血糖値の高低に関係なく、いづれも食欲
旺盛で体重は漸増し、20~30週後には大略17
~30%の体重増加を来した。No. 16, No. 31
の如く、夫々50%, 59%の体重増加をみた例
すらあつた。之に反し、No.36はアロキサン
注射後より体重は次第に減じ、食欲不振とな
り、19週間後に死亡したが、その際26%の体
重減少を認めた。この点従来報告とは相反
する結果を得た。要するに食欲の衰えない限
り、血糖値の高低に無関係に体重は一様に増
加し、全身衰弱の徴はみられなかつた。

Leßer等は糖尿病時の抵抗力減弱の原因と
して、糖尿病患者の全身衰弱の結果、その自然

かに高値を示しても、それが短期間のうちは、皮内オブ
ソニン値に変動はみられない。オブソニン値の低下を
来す為には、或程度以上の高血糖(300mg/dl以上)が
一定期間以上(12週間以上)持続することが重要な因
子であると考えざるを得ない。

Kestermann & Vogt, Da Costa, Da Costa & Be-
ardsleyも、糖尿病患者血清オブソニン値は、重症者は軽
症者及び健者に比して低下することを報じている。併
し、本実験結果のように、血糖値と皮内オブソニン値
との関係を追求したものは未だないのである。

抵抗力が減退するとしているが、この点一考を要する
問題であろう。

近時、糖尿病時抵抗力減弱の原因として物質代謝異
常が注目されるにいたつたが、糖質代謝障碍による過
血糖状態に際し、蛋白代謝及び脂肪代謝も或程度の異
常を来すであろうことは考えられるところである。重
症糖尿病時に糖質の利用が充分に行われないうちに、蛋
白質の異化作用が亢進し、窒素排泄が増加すると共に、
蛋白代謝の中間物質乃至終末産物たる残余窒素が血中
に増加する。更には、必要なエネルギーを主として脂肪

図 5. Alloxan150mg/kg 静注時の皮内オブソニン値、血糖値及び血中残余窒素値の推移 家兎 No. 39 合

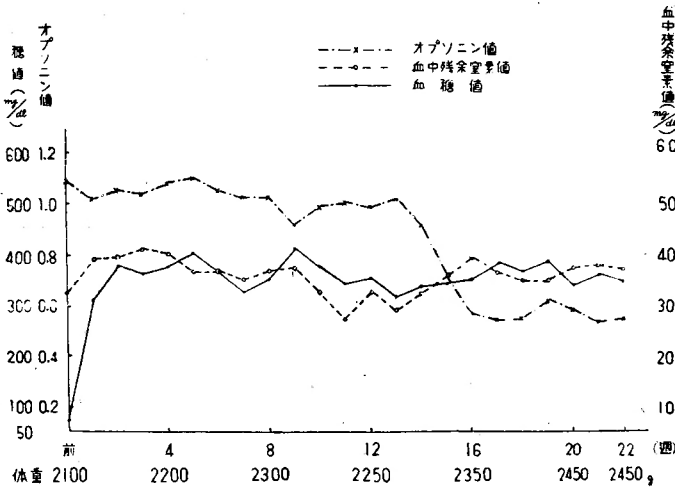
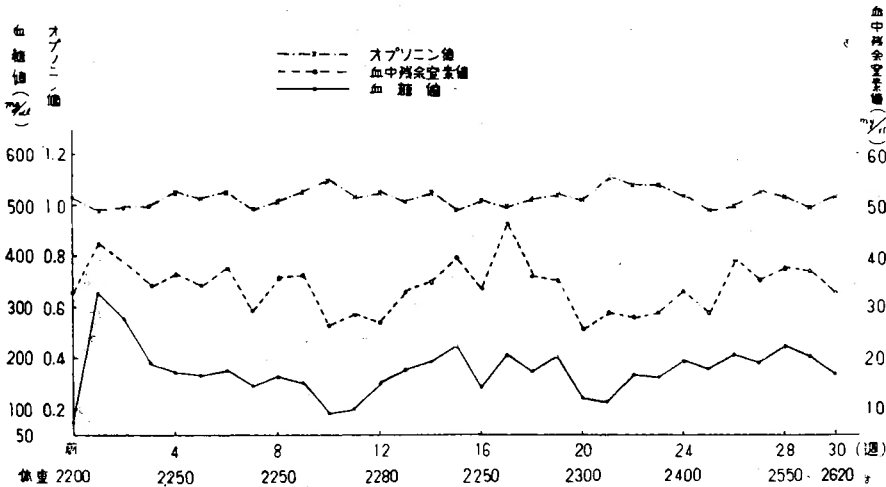


図 6. Alloxan200mg/kg 静注時の皮内オブソニン値、血糖値及び血中残余窒素値の推移 家兎 No. 3 早



に求める結果、正常時に比し、多量の脂肪が酸化をうけることとなり、ケトン血症、ひいてはケトン尿症を惹き起すことも既知の事実である。そこでわれわれは、この血中残余窒素及び尿中アセトン体の消長を追求し、これらの増減と皮内オブソニン値との間に何等かの関係がないかを検討した。その成績は図1, 2, 3, 4, 5, 6, 7の如くである。

即ち血中残余窒素は血糖値の高低と略々平行して増減する傾向がみられ、而も、全例に於て、その値は生理

的範囲内を動揺したにすぎない。Goldner & Gomoriのアロキサン糖尿病犬に就ての成績をみると、血中残余窒素値は正常範囲内にあつたと報じている。

更に、尿中アセトン体はNo. 34に於て、最初の1~3週間に亘り排泄をみたが、インシュリンを投与することなく消失した。その他の症例に於ては一度もその出現をみなかった。

Goldner & Gomoriも、アロキサン50~200mg/kgを静注した犬では腎臓障害を伴わない限り、全例に於てケトン尿をみなかったと報じている。即ちアロキサン糖尿病動物はインシュリンによる調節がなくても長期間生存し、而も、動物は元気で尿中にケトン体の

排泄も殆んどみられないと考えられており、Thorogood & Zimmermannも、アロキサン糖尿病犬は脾臓摘出犬と異り、インシュリンを投与しなくても、糖尿病性昏睡の発生は殆んどみられないと述べている。

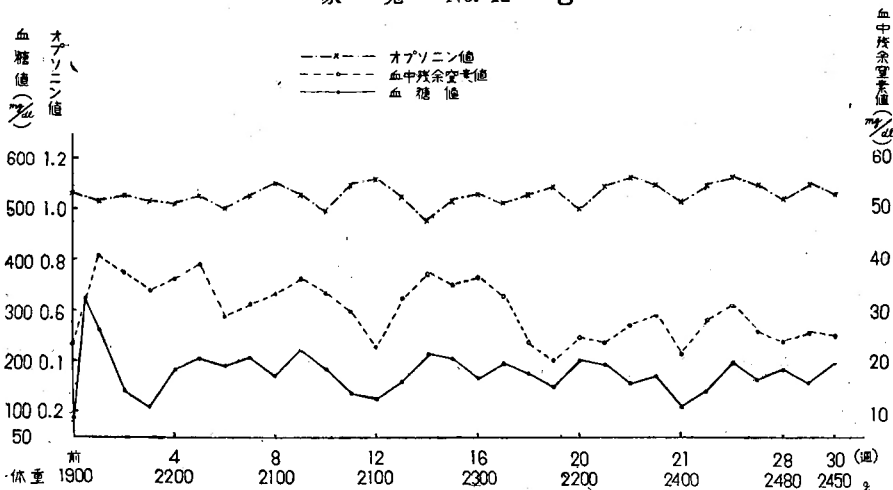
本実験の糖尿病症例は、No. 36を除いては、

全例共食欲旺盛で、体重の増加を来した点より考えれば、高血糖は存在しても代謝位相には甚だしい異常は来さなかつたものと思われる。

要するに、血中残余窒素も正常範囲内にあつて、尿中アセトン体も証明せず、従つて、これらの増減と皮内オブソニン値との間には特別の関係を求めることは出来なかつた。

図 7. Alloxan200mg/kg 静注時の皮内オプソニン値、血糖値及び血中残余窒素値の推移

家 兎 No. 12 合



Ⅲ. 実験第 2

葡萄糖注射家兎に依る実験

アロキサン注射による実験に於て、われわれは糖尿病家兎の皮内オプソニン値の低下が高度の過血糖(300 mg/dl 以上) 持続に関係のあることを認めたが、かかる生体反応の低下が単に血中の過剰なる葡萄糖の存在のみに基づくものか否かを明にすることは、糖尿病患者に於ける抵抗力減弱に対する過血糖の意義を解明する上に有意義と考えられ、糖尿病状態に非ざる過血糖動物に就て、同様の実験を行い、比較した。

動物を実験的に糖尿病状態とする方法は、従来より種々報告されている

が、われわれの実験では単なる過血糖状態をつくるのが目的である為に、本実験に於ては20%葡萄糖を連続皮下注射する方法を採用した。而して之等動物の死後剖検によつて脾臓のランゲルハンス島のβ細胞には何等の変化像を認めなかつた点からして、この際、われわれの行つた実験例は何れもランゲルハンス島の二次的変性

によつて来る糖尿病性高血糖ではなく、単なる葡萄糖注射による過血糖状態であつたのである。

1) 実験方法

健康家兎(体重2.0~2.5kg, 白色)を撰び、20%葡萄糖50cc 宛を皮下に注射した。皮下注射後血糖値が最高となるのは

1~2時間目であり、それより次第に下降し、注射前の値に戻るには約6時間を要する。依つて注射回数を1日4回(朝6時, 昼12時, 夕6時, 夜12時)とし、毎回注射前及び注射後2時間目の血糖値を測定し、之によつて日々の血糖状態の変動を知り得た。皮内オプソニン値の測定法は前実験と同様に行つた。

2) 実験成績並びに考察

葡萄糖連続皮下注射による過血糖の程度及びその変動は各個体によつて異なるが、大体注射開始後2日目から過血糖状態を呈して来る。試獣5例のうち、毎回の注射前血糖値が300mg/dl 以上に上昇しなかつたもの

図 8. 20%葡萄糖注射時の皮内オプソニン値及び血糖値の推移

家 兎 No. 1 早

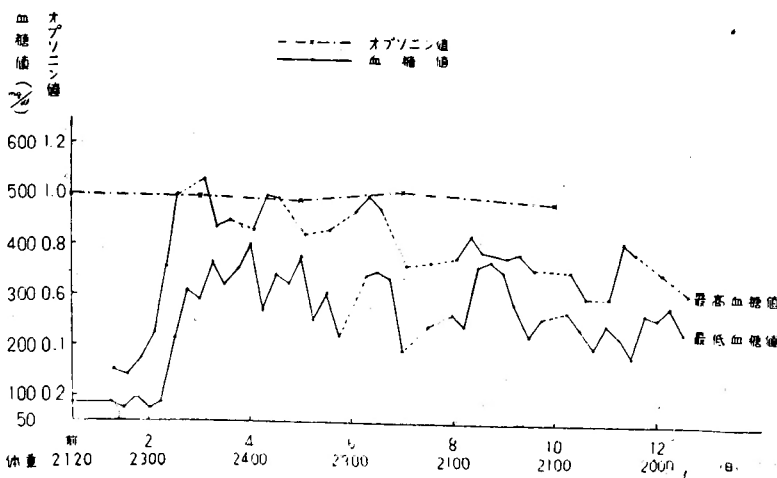


図 9. 20%葡萄糖注射時の皮内オブソニン値及び血糖値の推移

家兎 No. 2 早

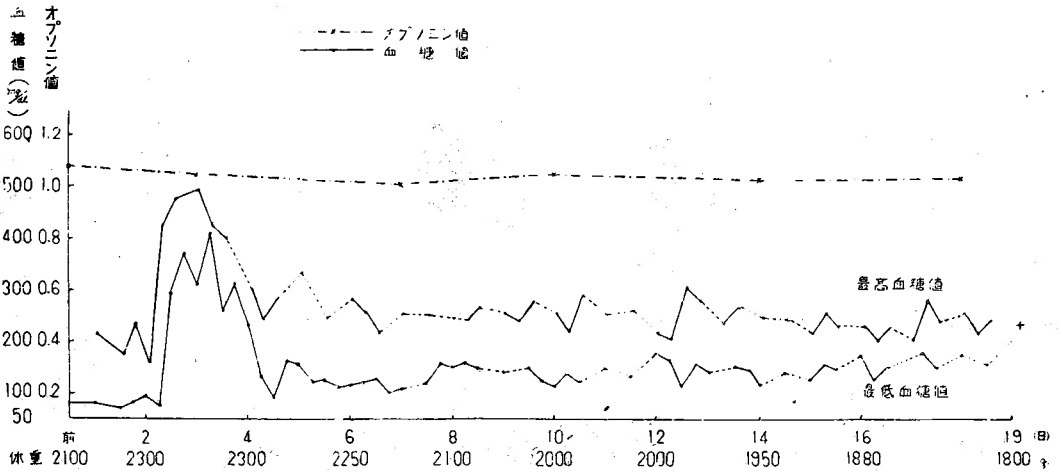
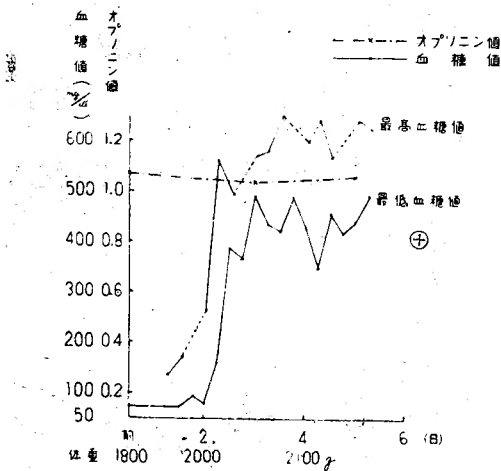


図10. 20%葡萄糖注射時の皮内オブソニン値及び血糖値の推移。家兎 No. 3 ㊦



態を生成することは非常に難事である。

本実験では各例共食欲は全く障碍され、消耗甚だし、体重は何れも注射開始後数日間には増加するが以後漸減し、実験開始後、No.1は13日、No.2は19日、No.3は5日、No.5は13日、No.6は4日で死亡した。

皮内オブソニン値は葡萄糖注射後3日、5日、7日、10日、14日に検査したのであるが、成績は図8、図9、図10、図11、図12、の如くである。

即ち、何れの場合に於ても皮内オブソニン値には大した変動は認められなかつた。依つて、仮令 300mg/dl 以上の過血糖が存在しても、そのみでは皮内オブソニン値（抗感染力）に異常は認められないのである。

この点を前回のアロキサン糖尿病家兎の実験結果と比較考察すると、300mg/dl 以上の過血糖の存在それ自体には大した意義はなく、300mg/dl 以上の過血糖状態の長期持続ということに大なる意義がある様に考えられる。

Ⅳ. 実験第3

インシュリン注射家兎に依る実験

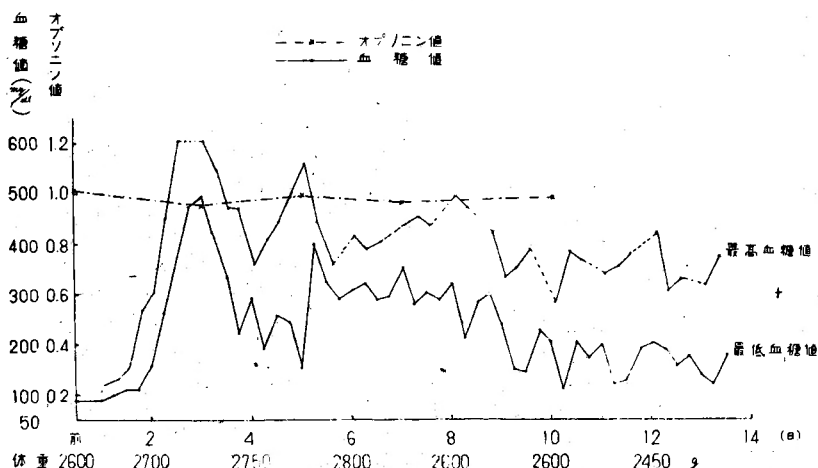
Banting & Best (1922) によりインシュリンが発見されてから、糖尿病の研究、就中治療方面は画期的な発展を遂げた。特に外科方面に於ても、糖尿病患者の手術並びに合併せる化膿性疾患の予後は、インシュリンの使用により著しく改善された。前回の実験によつて、高度の過血糖状態(300mg/dl 以上)の持続により皮内オブソニン値は低下すること、即ち個体の抗感染力の低下することを証明したが、この場合インシュリ

は1例で、他は総て注射開始後数日間は大體300mg/dl 以上の過血糖状態を呈したが、以後何れも次第に下降し、仮令葡萄糖の注射量を増加しても、血糖値の上昇はみられなかつた。このことは平山氏の実験結果ともよく一致しているが、かかる事態を招来するのはわれわれの例では死後剖検により、皮下に相当量の葡萄糖の蓄積を認めた点からして、個体の葡萄糖吸収能力には一定の限界があるものと考えたい。

惟うに数日間の過血糖状態は容易に得られるが、それ以上の持続は相当困難であり、Lukens & Dohan のいう如く、200mg/dl 以上の過血糖状態を2週間以上持続させること、つまり葡萄糖の連続注射で糖尿病状

図11. 20%葡萄糖注射時の皮内オプソニン値及び血糖値の推移

家 兎 No. 5 早



ン投与により血糖値を 300mg/dl 以下に調整すれば、皮内オプソニン値（抗感染力）がいかように変化して行くかということは興味ある問題である。

従来使用されていたインシュリンは、注射後その有効時間が6時間前後である為、1日数回の注射を必要とし、而も所期の成果が得られない等の不満な点が少くなかった。この欠点を補う為に、Hagedorn等は塩基性蛋白とインシュリンを結合させ、人体組織と略々同一pHにすると、インシュリンの作用が長引くであろうと考え、プロタミン・インシュリンの創製に成功し、更にScott & Fisher (1936) は、之に亜鉛の少量を加えることによつて安定、且つ一層作用時間の長いプロタミン・チンク・インシュリンを創製した。糖尿病治療剤としては専らこのプロタミン・チンク・インシュリンが使用されている現状に鑑み、本実験に於てもインシュリン製剤としてはこのプロタミン・チンク・インシュリン（邦製イスジリン）を使用した。以下インシュリンとあるは何れもプロタミン・チンク・インシュリンを意味するものである。

1) 実験方法

家兎は総て前回実験を行つたアロキサン糖尿病家兎のうち、血糖値 300mg/dl 以上で、而も皮内オプソニン値の低下した症例、No.16, No.31, No.34, No.39 を検査対象として撰んだ。

先ず過血糖状態にある家兎にインシュリンを注射した場合の血糖値の変動を観察すると、図13の如く、注射後大略11時間後から血糖値の降下を示し始め、15時

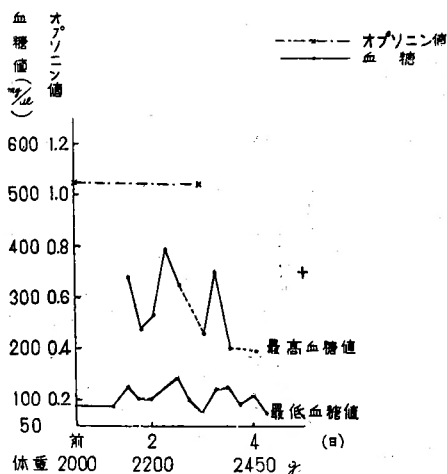
間後で最低値となり、それより次第に血糖値は回復し、24時間後には注射前の値に復した。併し、インシュリンを増量して行くと、図14の如く、24時間後の値が注射前より低値を示すにいたり、常に 300 mg/dl 以下に保ちうる様になる。かゝるインシュリン注射量は個体により甚だしく異なるものであるが、いずれの場合に於ても、1日5単位以上を要した。No.34の如く、漸増して遂に1日10単位

もの多きを要した例もある。

2) 実験成績並びに考察

4例に就て行つた実験成績は図15 (No.16), 図16 (No.31), 図17 (No.34), 図18 (No.39) の如くである。

図12. 20%葡萄糖注射時の皮内オプソニン値及び血糖値の推移 家兎 No. 6 早



No.31 はインシュリン量を決定し得ないうちに低血糖ショックの為に死亡した。他の3例の成績をみると、大体血糖値が 300mg/dl 以下に固定する期間は、注射開始後 No.39 は1日、No.34 は7日、No.16 は15日を要し、インシュリン量の不適當又は個体差とはいえ、その間に相当日数の開きがみられた。

皮内オプソニン値が回復し始める時期は、血糖値が

300mg/dl 以下に固定してから後 No.39は7日, No.34は7日, No.16は10日目頃からである。即ち、各症例

共血糖値が 300mg/dl 以下に固定するに要する期間には、相当の日数の差が認められるが、その後 7~10日

図13. プロタミン・チンク・インシュリン3.5単位注射時の血糖値の変動

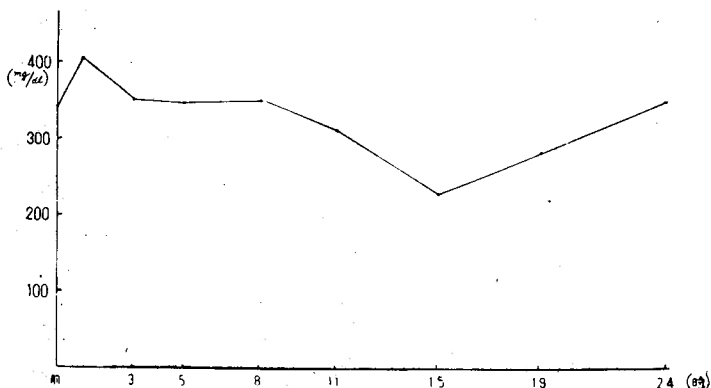


図14. プロタミン・チンク・インシュリン5単位注射時の血糖値の変動

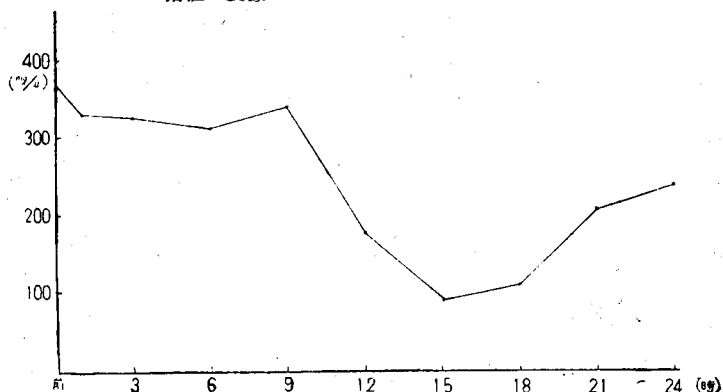
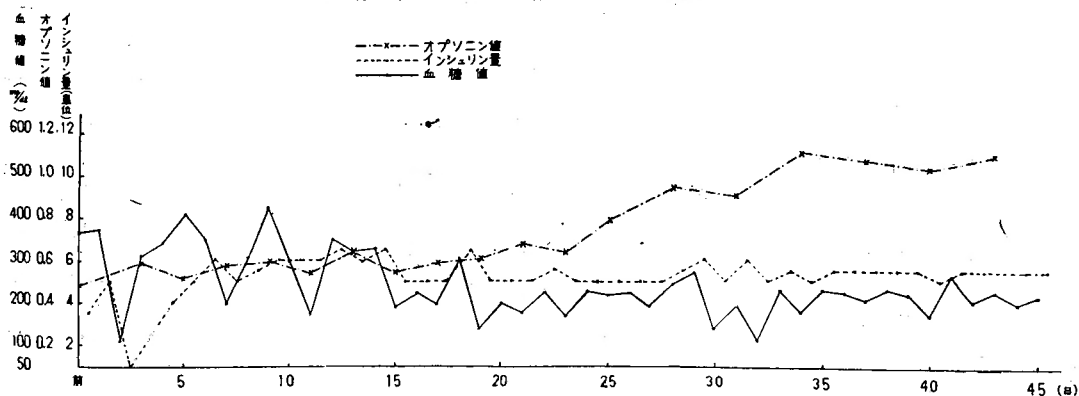


図15. インシュリン注射時の皮内オプソニン値及び血糖値の推移
家 兎 No. 16 (糖尿病発症後35週)



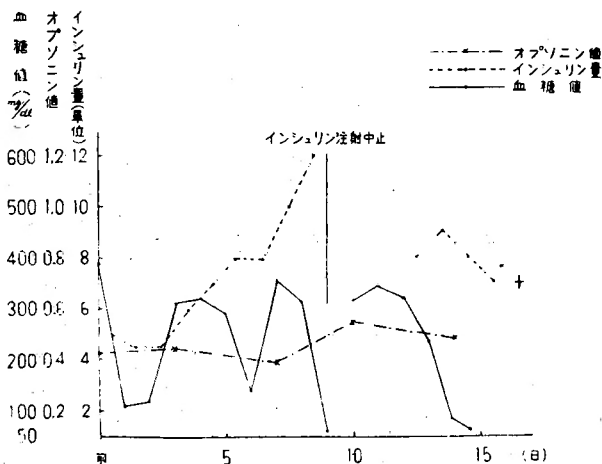
で皮内オプソニン値は漸次回復して来る。而して、オプソニン値が正常値に回復するには、それより更に No.39は5日, No.34は8日, No.16は9日を要した。

以上の成績によるとインシュリン注射開始後血糖値は毎常 300 mg/dl 以下に調整されてから、No.39は12日, No.34は15日, No.16は19日後に夫々皮内オプソニン値は正常値に迄回復するといえる。而も、皮内オプソニン値が正常値に復するに要した日数が、インシュリン注射前皮内オプソニン値が0.48のNo.16は19日、0.55のNo.34は15日、0.62のNo.39は12日と、注射前オプソニン値の低かつた例程、正常値に復するに長時日を要した。

糖尿病の外科の予後が極めて不良な原因に就ては、糖尿病がその合併する外科的疾患に悪影響を及ぼし、又一方外科的疾患が糖尿病それ自体の経過を不良にし、この両者が互いに因果関係を有し、悪性循環の様相を呈する結果であることは既知の事実であり、之に対しインシュリンは現今不可欠のものたるは論を俟たない。

インシュリンの創傷治癒機能に関

図16. インシュリン注射時の皮内オブソニン値及び血糖値の推移 家兎 No. 31 (糖尿病発症後34週)



しては従来2説がある。

1) インシュリンそれ自体が直接創傷治癒作用がある。(Umber, Strömer, Wilder & Adams, Bayer & Form, 白井)

2) インシュリン自体が直接に良好な治癒作用を有するものではなくて、インシュリンにより新陳代謝状態の好転するによる (Noorden, Minkowski) というのである。

われわれの実験成績から按ずると、インシュリン注射開始から皮内オブソニン値が回復し始める期間は、No.16は25日、No.34は14日、No.39は7日と、その間に相当の開きがあるが、血糖値が300mg/dl以下に調整

されてからNo.16は10日、No.34は7日、No.39は7日と、大体1週間前後で皮内オブソニン値の回復を来した。依つてわれわれは、糖尿病患者の創傷治癒に対しインシュリンは直接創傷治癒的に作用するというよりも、寧ろ、Noorden のいうように、新陳代謝を調整し、その結果として二次的に局所創傷に好影響を与えるものと考えたい。

V. 総括及び考察

アロキサン糖尿病家兎に於ては、皮内オブソニン値 (抗感染力) は、血糖値が或一定限界を越えて高度となり、而も一定期間持続した後、初めて低下を示すようになる。而してかかる血糖値の限界は、われわれの実験によれば300mg/dlであつて、持続期間は約12週

間を要するものである。

血糖値300mg/dl以下の状態では30週間の後に於ても、オブソニン値の低下は認められず、仮令300mg/dl以上の高値を示した場合でも、それが短期間であるうちは、やはりオブソニン値に変化は現れない。このことはわれわれが単なる葡萄糖の注射で300mg/dl以上の過血糖状態にあらしめた際にも皮内オブソニン値に変化を認め得なかつた実験結果によつても裏書できるものである。

即ち比較的軽度の過血糖の場合は勿論、高度の過血糖が存在しても、相当長期の持続がない限り、個体の細菌に対する防禦力は侵されないといえる。

図17. インシュリン注射時の皮内オブソニン値及び血糖値の推移 家兎 No. 34 (糖尿病発症後31週)

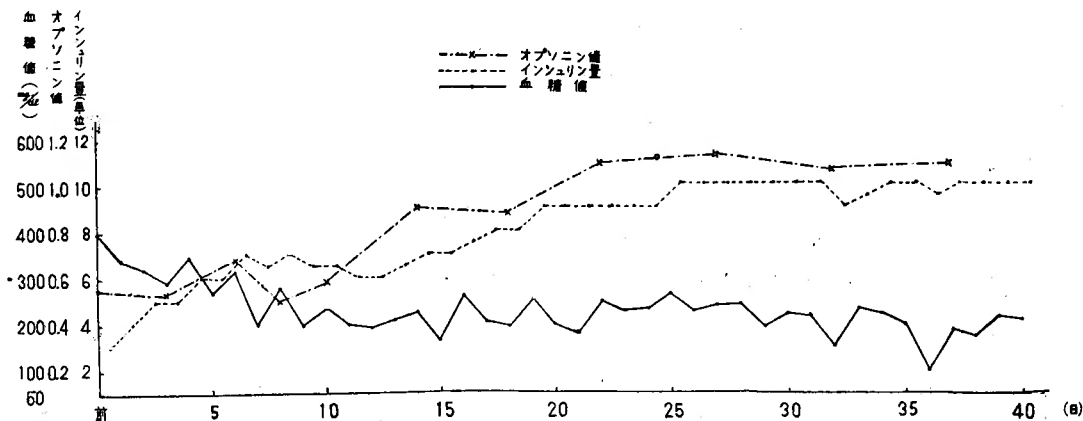
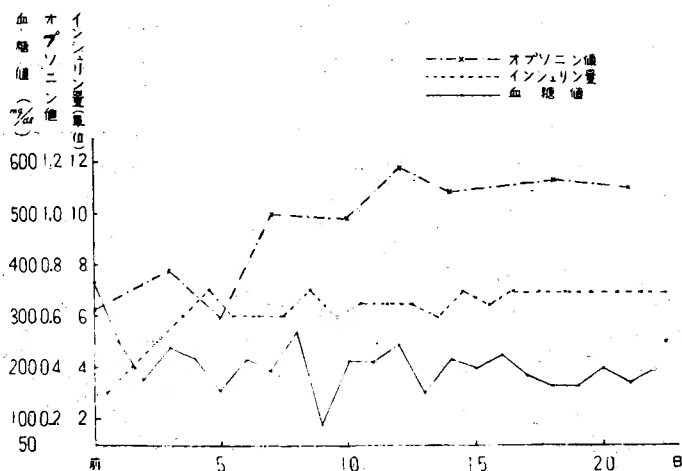


図18. インシュリン注射時の皮内オブソニン値及び血糖値の推移
家 兎 No. 39 (糖尿病発症後30週)



従来人体糖尿病、或は実験的糖尿病の抵抗力減弱に関する検索に於て、過血糖が何等かの悪影響を及ぼすとなす者が多いが、一方に於ては有害的作用はないとする者もあつて、未だ一致した結論には到達していないのである。

たゞ最近岡本教授は、アロキサン糖尿病家兎の実験に際し、重症糖尿病例 (300mg/dl 以上) が100日以上持続の後は合併症としてよく化膿性疾患が発症して来ることを指摘しているが、これはわれわれの実験成績と考え併せると興味ある事実である。

併し、以上のわれわれの実験結果が示すように、糖尿病に於ける過血糖が抵抗力減弱に重大なる意義を有することは推論に難くはないとしても、糖尿病なる疾患は、インシュリンの絶対的乃至相対的の不足により惹起される症候群で、之に脳下垂体、副腎皮質、甲状腺並びに肝臓が機能的に関与するとされているから、本病者に於ける一般抵抗力の減弱、ひいては創傷治癒不良の原因を単なる過血糖それ自体のみに帰することは当を得ないものである。

又われわれの行つたインシュリン注射による実験結果からすれば、必ずしも血糖値を正常範囲内に保つ必要は毫もなく、唯血糖値を 300mg/dl 以下に維持することが創傷治癒を良好にする必要にして、充分なる条件といふ得る。従つて血糖値 300mg/dl 以下のものであれば、敢てインシュリンの注射は不要であるともいい得るが、インシュリン注射を行えば皮内オブソニン値が、より短時日で而も完全に正常値に回復する結果を

認めているので、かゝる場合でもやはりインシュリン注射は行うべきものである。

VI. 結 論

われわれは、アロキサン糖尿病家兎に就て、皮内オブソニン産生状態に就て実験した結果、次のような成績を得た。

1) 血糖値 300mg/dl 以上の過血糖が12週間以上持続すると、皮内オブソニン値は正常値以下に低下する。

2) 血糖値 300mg/dl 以上でも、その持続が短期間である場合及び血糖値 300mg/dl 以下の時は30週間の持続に於ても、皮内オブソニン値に変化を認めない。

3) かゝる皮内オブソニン値の低下した家兎に、インシュリンを注射すれば、血糖値が 300mg/dl 以下になつてから約1週間で、皮内オブソニン値は回復し、更に1週間後に於て正常値に復する。而も、インシュリン注射前オブソニン値の低い程正常値に復するのに長時日を要した。

4) 健常家兎に単に葡萄糖を注射して血糖値を 300mg/dl 以上に保つても、皮内オブソニン値には変化を認められない。

5) 以上から、糖尿病に際して、特に皮膚の抵抗力減弱には、血糖値の多寡が影響はするが、かゝる影響は過血糖それ自体のみによつて招来されるものではない。

稿を終るに際し、種々御教示を賜つた現東北大学教授岡本耕造博士に深甚の謝意を表する。

主 要 文 献

- 1) Bailey, C. C. & O. T. Bailey : J. A. M. A., 122; 1165, 1943.
- 2) Banerjee : Science, 105; 548, 1947.
- 3) Bayer, G. u. O. Form : Dtsch. Med. Wschr., 19; 784, 1926.
- 4) Bayne-Jones, Stanhope : Bull. New York Acad. Med., 12; 278, 1936.
- 5) Buijwid, O. : Zbl. Bak., 4; Nr. 19, 37, 1888.
- 6) Da Costa, J. C. : Amer. Jour. Med. Sci., 134; 57, 1907.
- 7) Da Costa, J. C., & E. J. G. Beardsley : Amer. Jour. Med. Sci., 136; 361, 1908.
- 8) Dohan, F.

- C. a. F. D. W. Lukens : *Endocrinology*, **42**; 244, 1948. 9) Dunn, S. J., H. L. Sheehan a. N. G. B. McLetchie : *Lancet*, **1**; 484, 1943. 10) Fetzner, H. C. : *Arch. f. Hyg. u. Bak.*, **107**; 255, 1932. 11) Goldner, M. G. a. G. Gomori : *Endocrinology*, **37**; 191, 1945. 12) Grossmann : *Über Gangraen bei Diabetes mellitus*. Berlin, 1900. 13) 平山次郎, 西原龍杓 : *東京医学雑誌*, **56**; Nr.10 別輯, 249 昭17. 14) 平山次郎 : *東京医学雑誌*, **58**; Nr. 5, 293, 昭19. 15) Hildebrandt : *Dtsch. Zschr. Chir.*, **72**; 351, 1904. 16) 八田捨二 : *日本外科宝函*, **10**; Nr. 1, 9, 昭8. 17) 企比能之 : *医事新聞*, 1078~1079, 大10. 18) Horster, H. : *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, **176**; 502, 1934. 19) Kendell, F. E., W. Meyer, L. Lewis a. T. Victor : *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **60**; 190, 1945. 20) Kestermann, E. u. A. Knölle : *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, **176**; 64, 1934. 21) Kestermann, E. u. K. E. Vogt : *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, **185**; 165, 1939. 22) 河野信勝 : *日本外科学会雑誌*, **35**; 334, 昭9. 23) Löwenstein, E. : *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, **76**; 93, 1903. 24) Minkowski : *Zbl. f. Chir.*, Nr.11a, 1924. 25) 宮原武熊 : *実験医学雑誌*, **7**; 10, 11, 12, 大12. 26) Weden, M. W. : *J. A. M. A.*, **82**; 1165, 1924. 27) Mosenthal, H. O. : *J. A. M. A.*, **105**; 484, 1948. 28) Noorden C. V. u. S. Isaac : *Die Zuckerkrankheit u. ihre Behandlung*, 8. Auflage, Berlin, 1927. 29) 岡本耕造 : *糖尿病の実験病理学*, 1版, 日本医書出版株式会社, 昭26. 30) Richardson, R. : *J. Clin. Invest.*, **19**; 239, 1940. 31) 白井数馬 : *日本外科学会雑誌*, **29**; 737, 昭3. 32) Somogyi, M. : *J. Biol. Chem.*, **160**; 69, 1945. 33) Strömer, A. : *Klin. Wschr.*, **4**; Nr. 10, 477, 1925. 34) 竹村易二 : *日本微生物会誌*, **10**; 197, 大8. 35) Thoragood, E. a. B. Zimmermann : *Endocrinology*, **37**; 191, 1945. 36) Umber, F. : *Dtsch. Med. Wschr.*, **12**; 359, 1924. 37) Wilder, M. & F. Adams : *J. A. M. A.*, **86**; 1107, 1926. 38) Wolfsohn, G. : *Langenbeck. Archiv*, **114**; 737, 1920. 39) 吉川春壽 : *臨牀医化学*, 3版, 協同医書出版社, 昭26.